

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.



特 許 公 報

昭和58年11月15日

特許庁長官 殿

1 発明の名称 ユグドウタイ セイホウ  
ポリリン誘導体の製法

2 発 明 者  
オオサカシタガシスミヨシユヅタチロウ  
大阪府大阪市東住吉区扇里町1の102  
前 田 豊 三 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 541  
大阪府大阪市東区深草町3丁目1番地  
(193) 塩野義製薬株式会社  
代表者 吉 利 一 雄

4 代 理 人 郵便番号 553  
大阪市福島区富洲上3丁目47番地  
塩野義製薬株式会社特許部(電話06-438-5861)  
弁理士(4703) 岩 崎 光 雄

5 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 / 添  
(2) 委 任 状 / 添  
(3) 願 書 副 本 / 添

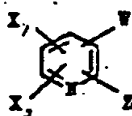
明 細 書

1 発明の名称

ポリリン誘導体の製法

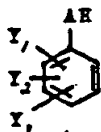
2 特許請求の範囲

一般式



〔式中、 $X_1$ および $X_2$ はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、 $W$ はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 $Z$ は加水分解により $CHRCOOH$ (但し $R$ は水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはその $B$ -オキシドを

一般式



〔式中、 $A$ は酸または塩を表わし、 $Y_1$ ,  $Y_2$

⑬ 日本国特許庁

# 公開特許公報

⑪特開昭 50-77375

⑬公開日 昭50.(1975) 6.24

⑭特願昭 48-128453

⑮出願日 昭48.(1973) 11.15

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44  
7043 44

⑯日本分類

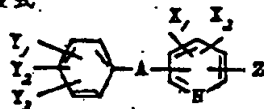
16 E431  
30 B4

⑰ Int.Cl.

C07D213/62  
C07D213/89  
C07D215/20  
C07D215/361  
A61K 31/44  
A61K 31/47

および $Y_1$ はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕で示される化合物を反応させて

一般式



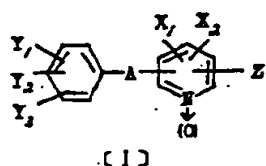
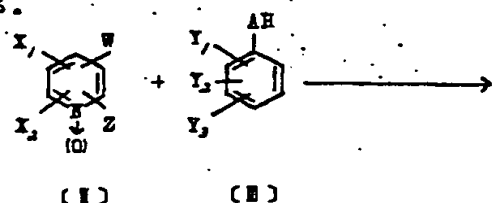
〔式中、 $X_1$ ,  $X_2$ ,  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ ,  $A$ および $Z$ は前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはその $B$ -オキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするポリリン誘導体の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明はポリリン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

固体として有用なピリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピリジン誘導体またはそのN-オキシドにフェニル化合物またはチオフェニル化合物を反応させてフェニルピリジン誘導体またはチオフェニルピリジン誘導体あるいはそれらのN-オキシドを得る点にあり、下記的一般式によつて示される。



〔式中、 $X_1$  および  $X_2$  はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは

たはそれらのN-オキシド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔I〕は加水分解によりカルボキシメチル基またはα-アルキルカルボキシメチル基となる基〔例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど〕を有しており、かつ同一または相異なる1〜3個のアルキル基〔例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど〕で置換されていてもよいし、さらにそのピリジン環はベンゼン環のような芳香環またはクロベンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェニル化合物〔II〕はアルキル基〔例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど〕、アルコキシ基〔例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど〕、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基〔例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブ

チルオキシなど〕、アシルアミノ基〔例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど〕およびハロゲン〔例えば、塩素、臭素など〕から選ばれる同一または相異なる1〜3個の置換基を有していてもよい。またそのベンゼン環に結合していてもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えばレクロベンチル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ例示される。

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシメチル基またはα-アルキルカルボキシメチル基となる基を有しており、かつハロゲン〔例えば、臭素、塩素など〕で置換されているかまたは2位もしくは4位にニトロ基を有するピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔I〕にフェニル化合物〔II〕、すなわちフェニール類またはチオフェニール類を反応させてフェニルピリジン誘導体もしくはチオフェニルピリジン誘導体ま

たはそれらのN-オキシド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法は塩基性物質〔例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど〕の存在下あるいは不存在下にピリジン誘導体またはそのN-オキシド〔I〕にフェニル化合物〔II〕を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒〔例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノールなど〕中、室温ないし溶媒の沸点程度の温度において実施される。なお、フェニール類が反

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を使用して反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物の場合は反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたピリジン誘導体およびそのN-オキシド〔I〕はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲して行われればよく、水またはその他の含水溶液中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてN-オキシドを使用しながら、N-オキシドを目的化合物としない場合には各工程の前段で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのN-オキシドはさらに分離、精製または製剤化の

間反応させる。冷却後、ハイフラスパーセル／脱色炭を用いて濾過し、残渣をベンゼンで洗滌。洗液と濾液を合する。残渣を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗滌後乾燥し残渣を留去する。残渣1.1gはシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン／ベンゼン（1：1）～ベンゼン溶出部より油状のエチルユー（6-フェノキシ-3-ピリジル）プロピオネート2.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液2.3mlとエタノール2.3mlの混液に溶解し室温で3時間かきまぜた後溶媒を留去する。残渣に水を加えて溶解した後塩酸性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭で処理後塩酸でpH3としエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると、2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸4.9gを得る。ヘキサン／エーテルより再結晶するとmp 2~3℃を示す。

#### 実施例2

例 昭50-77375(3)  
必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することが可能である。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのN-オキシド〔I〕ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するとき、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

#### 実施例1

エチルユー（6-クロロ-3-ピリジル）プロピオネート1.07g、フェノール4.2g、炭酸カリウム粉末5.0g、および酸化第二銅1.3gをピリジン100mlに加え、油浴中155℃で1.5時

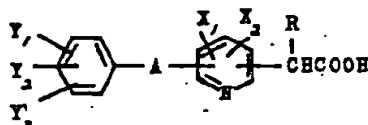
フェノール1.0gおよび無水ジメチルホルムアミド10mlの混液に氷冷下5.5%水素化ナトリウム0.61gを加えかきまぜる。水素化ナトリウムが溶解後エチルユー（4-ニトロ-3-ピリジル）プロピオネートN-オキシド2.4gを加え70~75℃で1時間かきまぜ、次いで溶媒を留去する。残渣に氷水を加えた後塩析し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し残渣2.2gをメタノールに溶解し、ラニ-ニツケル1mlに2.25時間接触還元した後触媒を留去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびエーテル溶出部よりエチルユー（4-フェノキシ-3-ピリジル）プロピオネート1.6gを得る。

本品を20%水酸化カリウム水溶液5mlおよびエタノール5mlの混液に溶解し、室温で3時間かきまぜた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、塩酸性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。脱色炭処理後塩酸でpH3とし析出する結晶

を浮取する。エーテルより再結晶し甲ノメタ〜  
ノメタ6℃の2-(4-フェノキシ-3-ピリジル  
)プロピオン酸を得る。

実施例3-79

実施例ノと同様に反応処理し下記の化合物を得  
る。



(以下余白)

実施例 No.	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	A	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R	mp (°C)
3	H	H	H	2-0	H	H	H	93~94d
4	p-Cl	H	H	2-0	H	H	H	152~153d
5	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	119~120d
6	H	H	H	2-0	H	H	Me	98~99d
7	p-Cl	H	H	2-0	H	H	H	123~124d
8	p-Cl	H	H	2-0	H	H	H	135~136d
9	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	107.5~108.5d
10	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	94~95d
11	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	110~111
12	H	H	H	2-0	H	H	Me	94~95
13	p-Cl	H	H	4-0	H	H	Me	114~115
14	H	H	H	4-0	H	H	Me	135~136
15	p-Cl	H	H	6-0	H	H	Me	150~151d
16	p-Cl	H	H	2-8	H	H	Me	144~145
17	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	139~140d
18	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	101~102d
19	H	H	H	6-8	H	H	Me	114.5~115
20	p-Cl	H	H	4-0	H	H	Me	98~99
21	H	H	H	2-8	H	H	Me	140~141
22	p-Me	H	H	6-0	H	H	Me	155
23	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Et	73~75
24	p-Cl	H	H	6-0	H	H	H	116~117
25	p-Cl	H	H	4-0	H	H	Me	106~107
26	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	103~104d
27	p-Cl	H	H	6-0	H	H	Et	1236
28	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	156~156d
29	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	155~157
30	p-Cl	H	H	4-8	H	H	Me	150
31	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	160~161(実測)
32	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	187~189
33	p-Cl	H	H	2-0	H	H	Me	122.5~123
34	p-Cl	H	H	4-0	H	H	Me	145
35	p-Cl	H	H	4-0	H	H	Me	140.205

実施例 No.	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	-I-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R -CHOH の位置	mp (°C)
69	2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	4-0	H	H	3	Mo Ca 145~164
70	3,4-ベンゾ	H	H	4-0	H	H	3	Mo 120.5~121.5
71	2,3-ベンゾ	H	H	6-0	H	H	3	Mo 131~132
72	H	H	H	6-0	4-Me	3-Me	3	Mo 144~145
73	H	H	H	3-0	1,6-ベンゾ		4	Mo Ca 216~217
74	H	H	H	4-0	4,5-ベンゾ		3	Mo 123~123.5
75	H	H	H	4-0	4,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -		3	Mo 131~132
76	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	6-0	H	H	3	Mo 123.5~123.5
77	3-Me	H	H	6-0	H	H	3	Mo 47.5~70.5
78	H	H	H	4-0	3-Me	4-Me	3	Mo Ca 21.6
79	H	H	H	4-0	H	H	3	H 81.5~83

Me: 4-HYDROXY Me': 4-HYDROXY

上記表中で用いられる数字は下記の置換を表わす。

Me: メチル基 Me': メチル基 Et: エチル基  
 Iso-Pr: イソプロピル基 Ac: アセチル基 An: アニリノ基  
 Car: カルボキシ基 Al: アルミニウム複合体 d: 分解点

(以下空白)

実施例 No.	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	-I-	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	R -CHOH の位置	mp (°C)
36	4-Me	H	H	3-0	H	H	4	Mo 119~120
37	4-Me	H	H	3-0	H	H	4	Mo 132~133
38	4-Me	H	H	3-0	H	H	4	Mo 142~143
39	4-Me	H	H	3-0	H	H	4	Mo 136~137
40	4-Me	H	H	3-0	H	H	4	Mo 204~205
41	4-Me	H	H	6-0	H	H	3	Mo 119~120
42	1,6-ベンゾ	H	H	3-0	H	H	4	Mo 138~139
43	4-Me	H	H	6-0	H	H	3	Mo 120~121
44	H	H	H	5-0	H	H	3	Mo 135~136
45	H	H	H	6-0	4-Me	H	3	Mo 135~136
46	H	H	H	6-0	3-Me	H	3	Mo 92~93
47	3-Me	3-Me	H	6-0	H	H	3	Mo 115~116
48	2-Me	H	H	6-0	H	H	3	Mo 96~97
49	3-Me	H	H	6-0	H	H	3	Mo 45~47
50	3-Me	H	H	6-0	H	H	3	Mo 81~82
51	3-Me	3-Me	H	6-0	H	H	3	Mo 120~121
52	3-Me	4-Me	H	6-0	H	H	3	Mo 90~91
53	4-Me	4-Me	H	6-0	H	H	3	Mo 77~78
54	3-Me	3-Me	H	2-0	H	H	4	Mo 86~87
55	3-Me	3-Me	H	6-0	H	H	3	H 130~131
56	H	H	H	6-0	4-Me	H	3	Mo 107~108
57	3-Me	3-Me	H	4-0	H	H	3	Mo Ca 175
58	3-Me	4-Me	H	6-0	H	H	3	Mo Ca 176
59	3-Me	4-Me	H	6-0	H	H	3	Mo Ca 202
60	3-Me	4-Me	H	3-0	H	H	4	Mo 123~124
61	3-Me	3-Me	H	3-0	H	H	4	Mo 103~104
62	3-Me	3-Me	3-Me	6-0	H	H	3	Mo 128~129
63	3-Me	4-Me	3-Me	6-0	H	H	3	Mo 119~120
64	3-Me	4-Me	3-Me	6-0	H	H	3	Mo 153~154
65	3-Me	4-Me	3-Me	6-0	H	H	3	Mo 135~136
66	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	H	H	6-0	H	H	3	Mo Ca 167
67	3-Me	3-Me	3-Me	3-0	H	H	4	Mo 125~126
68	3-Me	4-Me	3-Me	3-0	H	H	4	Mo 126~127

特開 昭50-77375(00)

△前記以外の発明者

キノウダレ ヒロシタカチヨウ  
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の55  
ヒロセ カンミ  
広瀬 勝己

なお、 $Y_1$ 、 $Y_2$ および $Y_3$ 欄の例えば $\alpha$ -Clとはベンゼン環の $\alpha$ 位をクロル基が置換していることを表わし、同様に $\alpha$ および $\beta$ 欄ではピリジン環上の置換基を表わす。 $\alpha$ -1欄においては例えば2-0はピリジン環の2位がエーテル結合していることを表わす。

実施例80-83

接触還元工程を除いてはすべて実施例2と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-(4-フェノキシ-3-ピリロル)プロピオン酸 $\gamma$ -オキサイド、 $\eta$ 171~172°C。

2-(2-フェノキシ- $\alpha$ -ピリロル)プロピオン酸 $\gamma$ -オキサイド、 $\eta$ 100~101°C(分解)。

2-(6-( $\alpha$ -クロムフェノキシ)-3-ピリロル)プロピオン酸 $\gamma$ -オキサイド、 $\eta$ 186~187°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光雄

手続補正書  
+添付書に代えて+

昭和48年2月11日

特許庁長官 殿

1.事件の表示 昭和48年特許願第12553号

2.発明の名称

ピリジン誘導体の薬注

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目2番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4.代理人

住所 大阪市福島区豊洲上2丁目4番地

塩野義製薬株式会社 特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(4703) 岩崎 光雄

5.拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発日)

△補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

△補正の内容

(1)明細書第14頁末行の次に下記の文を挿入す

る。

「注：上記表中のカルシウム塩は実施例22のも  
のが水和物、実施例21が水和物、実施例  
30および35が水和物、実施例59、66、  
69、73および78が水和物、実施例14、  
15、29、33、37および58が水和物で  
あり、実施例33および34のものが水和物で  
ある。」

以 上

昭 55 6.14 発

特許法第17条の2による補正の掲載  
昭和 48 年特許願第 128453 号(特開昭  
50-77375号 昭和 50 年 6 月 24 日  
発行公開特許公報 50-774 号掲載)につ  
いては特許法第17条の2による補正があったので  
下記の通り掲載する。

Int. Cl.	識別 記号	庁内整理番号
CO7D213/62		7138 4c
213/89		7138 4c
215/20		7306 4c
215/36		7306 4c
11 A61K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

よ補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

△補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2) 明細書 6 頁 4 行目の「ベンゼン環が置換として例えば」を「ベンゼン環が、また置換としては例えば」に訂正する。
- (3) 同書 15 頁下から 3 行目と 2 行目の間に下記の文を挿入する。

「実施例 3-89

実施例 1 と同様反応操作し、下記の化合物を得る。

2-(6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸、mp 67~69℃  
2-(6-(4-アセチルオキシフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸、161~162℃

2-(6-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸、89~91℃

手 続 補 正

（意見書に代えて）

昭和 55 年 3 月 12 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示 昭和 48 年特許願第 128453 号

2. 発明の名称  
ポリリン誘導体の製法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区蓮峰町3丁目1番2地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 和 一 雄

4. 代 理 人

住所 大阪府福島区豊洲5丁目1番4号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(4703) 岩 崎 光 雄

本特許補正通知の日付 昭和 55 年 3 月 12 日(発送日)



2-(6-(4-プロピルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸、mp 15~25℃  
2-(6-(4-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸、mp 12~13℃  
2-(6-(4-tert-ブチルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸、mp 67~71℃  
2-(6-(2-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル)プロピオン酸カルシウム、114~119℃(分解)

以上

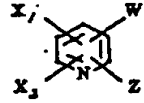
1  
(07)



(別紙)

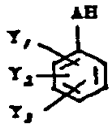
ニ特許請求の範囲

一般式



〔式中、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を成し、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を成し、Zは加水分解によりCH<sub>2</sub>COOH(但しRは水素またはアルキル基を成す。)になる基を成す。〕で示される化合物またはそのN-オキソドに

一般式

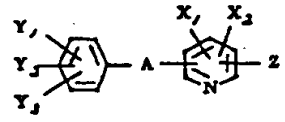


〔式中、Aは酸素または硫黄を成し、Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, およびY<sub>3</sub>はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

シ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを成し、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕

で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, AおよびZは前記と同意義を成す。〕で示される化合物またはそのN-オキソドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

(以上)